


# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

(Kapitel II des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens)

|   |   |  |
|---|---|--|
| Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts<br>HF 003/2003 PCT  | <b>WEITERES VORGEHEN</b><br>siehe Formblatt PCT/PEA/416                     |  |
| Internationales Aktenzeichen<br>PCT/EP2004/012605   | Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)<br>08.11.2004                 | Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)<br>24.11.2003 |
| Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK<br>A61K31/33, A61K35/78   |   |  |
| Anmelder<br>HF ARZNEIMITTELFORSCHUNG GMBH et al.  |   |  |
| <p>1. Bei diesem Bericht handelt es sich um den internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, der von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde nach Artikel 35 erstellt wurde und dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt wird.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p>3. Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; diese umfassen</p> <p>a. <input checked="" type="checkbox"/> (an den Anmelder und das Internationale Büro gesandt) insgesamt 4 Blätter; dabei handelt es sich um</p> <ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> Blätter mit der Beschreibung, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit Berichtigungen, denen die Behörde zugestimmt hat (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften).</li><li><input type="checkbox"/> Blätter, die frühere Blätter ersetzen, die aber aus den in Feld Nr. 1, Punkt 4 und im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde eine Änderung enthalten, die über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgeht.</li></ul> <p>b. <input type="checkbox"/> (nur an das Internationale Büro gesandt) insgesamt (bitte Art und Anzahl der/des elektronischen Datenträger(s) angeben), der/die ein Sequenzprotokoll und/oder die dazugehörigen Tabellen enthält/enthalten, nur in computerlesbarer Form, wie im Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll angegeben (siehe Abschnitt 802 der Verwaltungsvorschriften).</p> |   |  |
| <p>4. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <ul style="list-style-type: none"><li><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. I Grundlage des Bescheids</li><li><input type="checkbox"/> Feld Nr. II Priorität</li><li><input type="checkbox"/> Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit</li><li><input type="checkbox"/> Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung</li><li><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung</li><li><input type="checkbox"/> Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen</li><li><input type="checkbox"/> Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung</li><li><input type="checkbox"/> Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung</li></ul>   |   |  |
| Datum der Einreichung des Antrags<br><br>06.04.2005   | Datum der Fertigstellung dieses Berichts<br><br>15.03.2006                  |  |
| Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde<br><br> Europäisches Patentamt<br>D-80298 München<br>Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d<br>Fax: +49 89 2399 - 4465   | Bevollmächtigter Bediensteter<br><br>Heller, D<br><br>Tel. +49 89 2399-8746 |  |



---

**Feld Nr. I Grundlage des Berichts**

---

1. Hinsichtlich der **Sprache** beruht der Bericht auf der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
- ☐ Der Bericht beruht auf einer Übersetzung aus der Originalsprache in die folgende Sprache, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für folgenden Zweck eingereicht worden ist:
- ☐ internationale Recherche (nach Regeln 12.3 und 23.1 b))
  - ☐ Veröffentlichung der internationalen Anmeldung (nach Regel 12.4)
  - ☐ internationale vorläufige Prüfung (nach Regeln 55.2 und/oder 55.3)
2. Hinsichtlich der **Bestandteile\*** der internationalen Anmeldung beruht der Bericht auf *(Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt):*

**Beschreibung, Seiten**

|               |  |
|---------------|--|
| 1-5, 7, 9, 10 | in der ursprünglich eingereichten Fassung              |
| 6, 8          | eingegangen am 16.09.2005 mit Schreiben vom 13.09.2005 |

**Ansprüche, Nr.**

|      |  |
|------|--|
| 1-15 | eingegangen am 16.09.2005 mit Schreiben vom 13.09.2005 |
|------|--|

☐ einem Sequenzprotokoll und/oder etwaigen dazugehörigen Tabellen - siehe Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll

3. ☐ Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:
- ☐ Beschreibung: Seite
  - ☐ Ansprüche: Nr.
  - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
  - ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
  - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):
4. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der diesem Bericht beigelegten und nachstehend aufgelisteten Änderungen erstellt worden, da diese aus den im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2 c)).
- ☐ Beschreibung: Seite
  - ☐ Ansprüche: Nr.
  - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
  - ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
  - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):

\* Wenn Punkt 4 zutrifft, können einige oder alle dieser Blätter mit der Bemerkung "ersetzt" versehen werden.

# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2004/012605

---

**Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35 (2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

---

- |                                |                      |
|--------------------------------|----------------------|
| 1. Feststellung                |                      |
| Neuheit (N)                    | Ja: Ansprüche        |
|                                | Nein: Ansprüche 1-15 |
| Erfinderische Tätigkeit (IS)   | Ja: Ansprüche        |
|                                | Nein: Ansprüche 1-15 |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche: 1-15  |
|                                | Nein: Ansprüche:     |

2. Unterlagen und Erklärungen (Regel 70.7):

**siehe Beiblatt**

**TEIL I:**

Die geänderten Ansprüche sind zulässig.

**TEIL V:**

**Gegenstand der Erfindung**

Die Anmeldung bezieht sich auf die Verwendung von Desoxypeganin oder von einem seiner Derivate zur Behandlung von schizophrenen Psychosen.

**Stand der Technik**

Die folgenden Dokumente (D1 bis D5) beziehen sich auf diese Mitteilung; die Nummerierung entspricht der im Recherchenbericht zitierten Reihenfolge und bleibt für den Fortlauf des Verfahrens bestehen.

D1 + D2 (Vovin et al.) beschreibt die Behandlung von Schizophrenie mit den Anticholinesterase-Agenzien, Galanthamin und Desoxypeganin, in Kombination mit Benactyzin (abstract).

D3 (US 5 633 238) bezieht sich auf die Verwendung des Cholinesterase Inhibitors Galanthamin zur Behandlung von Schizophrenie (Ansprüche).

D4 (WO03/07966) betrifft Wirkstoff-Kombinationen und deren Verwendung zur medikamentösen Therapie der Nikotinabhängigkeit, insbesondere in Bezug auf den Zigarettenkonsum (S. 1, Z. 5 bis 7)). Als Alternative zur Unterstützung des Nikotinentzuges mittels cholinergischer Modulatoren wird z. B. in den Druckschriften DE 43 01 782 (äquivalent EP 0 680 326 bzw. US 5 643 905) die Verwendung von Galanthamin vorgeschlagen, welches das Verlangen nach Nikotin unterdrücken soll. In gleicher Weise gilt dies für Desoxypeganin, welches in DE 199 06 979 (äquivalent WO 00 48 445) für diesen Zweck beansprucht wird und aufgrund seiner gleichzeitigen Hemmung von Monoaminoxidasen besonders hohes therapeutisches Potential hat (S. 3, Z. 15 bis 23). Desoxypeganin ist ein Cholinesterase Inhibitor (S. 10, Z. 3 bis 6).

D5 (DE 199 06 977) beschreibt transdermale Systeme für Desoxypeganin (ganzes Dok.).

### **Neuheit**

Der Gegenstand der Ansprüche 1 bis 15 ist nicht neu (Artikel 33 (2) PCT) im Hinblick auf den Stand der Technik, wie er oben zusammengefasst ist.

Der Gegenstand der Ansprüche 1 bis 15 scheint nicht neu zu sein über D1 (ganzes Dok., abstract).

Auch die Spezifizierung der Schizophrenie macht den Anspruch 1 nicht neu. Was neu beansprucht wird, ist lediglich die Behandlung eines Ausschnittes aus dem gesamten Patientenkollektiv, das bisher mit Desoxypeganin behandelt wurde, also nur eine Untergruppe. Diese Untergruppe, die im übrigen nicht eindeutig definiert ist, scheint daher kein neuheits-herstellendes Merkmal zu sein.

### **Erfinderische Tätigkeit**

Auch wenn der Anmelder Neuheit herstellen kann, kann in dieser vorliegenden Anmeldung dennoch kein spezifischer Aspekt gefunden werden, der einen erfinderischen Schritt im Lichte des relevanten Standes der Technik gemäss Artikel 33 (3) PCT aufweist.

Die DE-A 199 06 978 bzw. WO 00/48582 beschreibt auf Desoxy-peganin basierende Arzneimittel zur Therapie der Drogensucht und Drogenabhängigkeit.

Die DE-A 199 06 979 bzw. WO 00/48445 beschreibt auf Desoxy-peganin basierende Arzneimittel zur Therapie der Nikotinabhängigkeit.

Die DE-A 199 06 975 bzw. WO 00/48599 beschreibt die Verwendung von Desoxypeganin zur Therapie der Alzheimer'schen Demenz.

In der DE-A 101 63 667 bzw. WO 03/053445 wird die Verwendung von Desoxypeganin zur Behandlung der klinischen Depression offenbart.

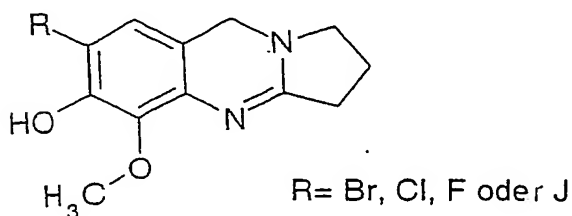
Aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften wird Desoxypeganin zur Gruppe der reversibel wirkenden Cholinesterasehemmstoffe gezählt. Dass Desoxypeganin nicht nur die Acetylcholinesterase, sondern daneben auch Monoaminoxidasen hemmt, ist aus den angeführten Veröffentlichungen in allgemeiner Hinsicht bekannt. Die Monoaminoxidase hemmende Wirkung des Desoxypeganins wird dabei durchgängig als eine bloß ergänzende Wirkung beschrieben, welche die als hauptsächlich betrachtete Acetylcholinesterase-Hemmwirkung des Desoxypeganins verstärken soll.

Aufgrund seines doppelten Wirkmechanismus soll Desoxypeganin vorzugsweise zur Behandlung oder zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung einer schizophrenen Psychose verwendet werden, die mit einer erhöhten Monoaminoxidase-Aktivität und/oder verringerten Funktionalität (verringerte Aktivität oder verringerte Expression) nikotinischer Acetylcholin-Rezeptoren, insbesondere des Alpha 7-Subtyps, in Zusammenhang steht.

transdermale therapeutische Systeme (Wirkstoffpflaster), wie sie spezifisch für Desoxypeganin in DE-A 199 06 977 beschrieben sind. Diese ermöglichen es, den Wirkstoff über einen längeren Zeitraum in kontrollierter Weise über die Haut an den zu behandelnden Patienten abzugeben.

Nach der Erfindung kann Desoxypeganin sowohl in Form seiner freien Base als auch als Säureadditionssalz zur Behandlung verwendet werden; als Salze werden Desoxypeganinhydrochlorid und Desoxypeganinhydrobromid bevorzugt. Daneben können auch Salze anderer pharmakologisch akzeptabler Säuren verwendet werden, z. B. Citrat, Tartrat oder Acetat.

In gleicher Weise sind anstelle von Desoxypeganin auch dessen in der Literatur beschriebene Derivate zu verstehen, insoweit diese gleichzeitig Hemmstoffe der Acetylcholinesterase und von Monoaminoxidasen sind. Dazu zählen das in *Synthetic Commun.* 25(4), 569-572 (1995) beschriebene 7-Bromdesoxypeganin, ebenso die in *Drug Des. Disc.* 14, 1-14 (1996) beschriebenen 7-Halo-6-hydroxy-5-methoxydesoxypeganine der allgemeinen Formel



7-Brom-6-hydroxy-5-methoxydesoxypeganin

7-Chlor-6-hydroxy-5-methoxydesoxypeganin

7-Fluor-6-hydroxy-5-methoxydesoxypeganin

7-Jod-6-hydroxy-5-methoxydesoxypeganin

Des weiteren sind auch die in *Ind. J. Chem.* 24B, 789-790 (1985) beschriebenen Derivative des Desoxypeganins verwend-

## Geänderte Ansprüche

1. Verwendung von Desoxypeganin, als freie Base oder als Säureadditionssalz, oder eines Derivats des Desoxypeganins, insoweit dieses gleichzeitig Hemmstoff der Acetylcholin-esterase und der Monoaminoxidase ist, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung einer schizophrenen Psychose, die mit einer erhöhten Monoaminoxidase-Aktivität und/oder verringerten Funktionalität (verringerte Aktivität oder verringerte Expression) nikotinischer Acetylcholin-Rezeptoren in Zusammenhang steht.

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel den Wirkstoff Desoxypeganin in Anteilen von 0,1 bis 90 Gew.-%, vorzugsweise 2 bis 20 Gew.-%, berechnet als freies Desoxypeganin, enthält.

3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel eine Depotwirkung aufweist.

4. Verwendung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel ein oral verabreichbares Arzneimittel ist.

5. Verwendung einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel ein parenteral verabreichbares Arzneimittel ist.

6. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel ein transdermal verabreichbares Arzneimittel ist.

7. Verwendung von Desoxypeganin, als freie Base oder als Säureadditionssalz, oder eines Derivats des Desoxypeganins, insoweit dieses gleichzeitig Hemmstoff der Acetylcholin-esterase und der Monoaminoxidase ist, zur Behandlung einer schizophrenen Psychose, die mit einer erhöhten Monoaminoxidase-Aktivität und/oder verringerten Funktionalität (verringerte Aktivität oder verringerte Expression) nikotinischer Acetylcholin-Rezeptoren in Zusammenhang steht.



8. Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die verabreichte Dosis im Bereich von 0,1 bis 100 mg, vorzugsweise 10 bis 50 mg, pro Tag liegt.

9. Verwendung nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, dass Desoxypeganin in einer Arzneizubereitung verabreicht wird, welche den Wirkstoff in Anteilen von 0,1 bis 90 Gew.-%, vorzugsweise 2 bis 20 Gew.-%, berechnet als freies Desoxypeganin, enthält.

10. Verwendung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass Desoxypeganin in einer Arzneizubereitung verabreicht wird, die eine Depotwirkung aufweist.

11. Verwendung nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, dass Desoxypeganin oral verabreicht wird.

12. Verwendung nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, dass Desoxypeganin parenteral verabreicht wird.

13. Verwendung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass Desoxypeganin transdermal verabreicht wird.

14. Verwendung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den nikotinischen Acetylcholin-Rezeptoren um nikotinische Acetylcholin-Rezeptoren des Alpha 7-Subtyps handelt.

15. Verwendung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Derivat des Desoxypeganins, insoweit dieses gleichzeitig Hemmstoff der Acetylcholinesterase und der Monoaminoxidase ist, aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus 7-Bromdesoxypeganin, 7-Brom-6-hydroxy-5-methoxydesoxypeganin, 7-Chlor-6-hydroxy-5-methoxydesoxypeganin, 7-Fluor-6-hydroxy-5-methoxydesoxypeganin, 7-Jod-6-hydroxy-5-methoxydesoxypeganin, 1,2,3,9-Tetrahydro-6,7-methylenedioxy-pyrrolo[2,1-b]chinazolin und 2,3-Dihydro-6,7-dimethoxy-pyrrolo[2,1-b]chinazolin-9(1H)-on besteht.